

メチルテトラプロール (案)

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請に伴う基準値設定依頼及び魚介類への基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：メチルテトラプロール [Metyltetraprole (ISO)]

(2) 用 途：殺菌剤

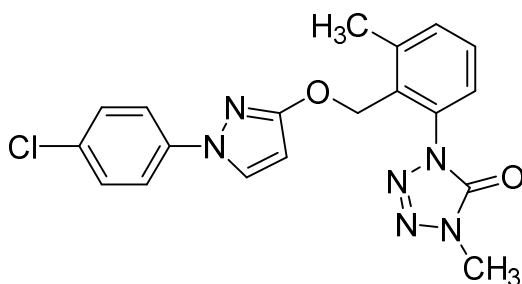
テトラゾリノン構造を有する殺菌剤である。細胞内ミトコンドリア電子伝達系複合体Ⅲの Q_o サイトを阻害することにより細胞の呼吸阻害を引き起こし、殺菌効果を示すと考えられている。

(3) 化学名及び CAS 番号

1-[2-({[1-(4-Chlorophenyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]oxy}methyl)-3-methylphenyl]-4-methyl-1,4-dihydro-5*H*-tetrazol-5-one (IUPAC)

5*H*-Tetrazol-5-one, 1-[2-[[[1-(4-chlorophenyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]oxy]methyl]-3-methylphenyl]-1,4-dihydro-4-methyl- (CAS : No. 1472649-01-6)

(4) 構造式及び物性



分子式 C₁₉H₁₇ClN₆O₂

分子量 396.83

水溶解度 1.2 × 10⁻⁴ g/L (20°C, pH 7.4~7.9)

分配係数 log₁₀P_{ow} = 4.16 (20 ± 0.5°C, pH 7.4~7.5)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

(1) 国内での使用方法

① 35.0%メチルテトラプロールフロアブル

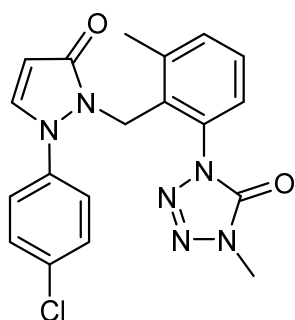
作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	メチルテトラプロールを含む農薬の総使用回数
てんさい	褐斑病	2000～3000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
りんご	黒星病 黒点病 斑点落葉病	3000～4000倍	200～700 L/10 a	収穫前日まで			
	すす点病 炭疽病	2000～4000倍					
茶	輪斑病 炭疽病 新梢枯死症	3000～4000倍	200～400 L/10 a	摘採14日前まで	2回以内		2回以内

3. 作物残留試験

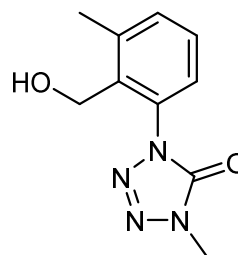
(1) 分析の概要

① 分析対象物質

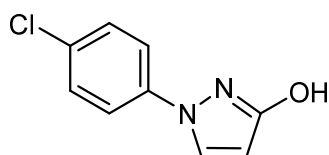
- ・メチルテトラプロール
- ・1-(2-[[2-(4-クロロフェニル)-2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-ピラゾール-1-イル]メチル]-3-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-メチル-5H-テトラゾール-5-オン (以下、代謝物Aという)
- ・1-[2-(メトキシメチル)-3-メチルフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-メチル-5H-テトラゾール-5-オン (以下、代謝物Eという) 及びその抱合体
- ・1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-オール (以下、代謝物Fという) 及びその抱合体
- ・1-[2-[[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシメチル]-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1,4-ジヒドロ-4-メチル-5H-テトラゾール-5-オン (以下、代謝物Hという) 及びその抱合体



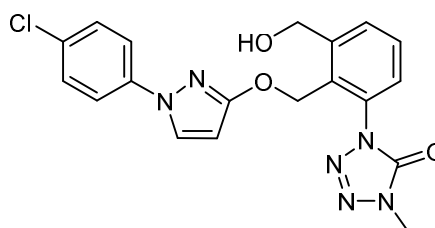
代謝物A



代謝物E



代謝物F



代謝物H

② 分析法の概要

i) メチルテトラプロール及び代謝物A

試料からアセトニトリル・水（4：1）混液又はアセトニトリル及びアセトニトリル・水（1：1）混液で抽出し、HLBカラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）で定量する。茶浸出液については、HLBカラムを用いて精製した後、LC-MS/MSで定量する。

定量限界：メチルテトラプロール 0.01 mg/kg

代謝物A 0.01 mg/kg

ii) 代謝物E（抱合体を含む）、代謝物F（抱合体を含む）及び代謝物H（抱合体を含む）

試料からアセトニトリル・水（4：1）混液又はアセトニトリル及びアセトニトリル・水（1：1）混液で抽出し、抱合体を酵素加水分解した後、多孔性ケイソウ土カラム及びHLBカラム若しくは多孔性ケイソウ土カラム、HLBカラム及びグラファイトカーボンカラムを用いて精製し、LC-MS/MS で定量する。茶浸出液については、抱合体を酵素加水分解した後、多孔性ケイソウ土カラム、HLBカラム及びグラファイトカーボンカラムを用いて精製し、LC-MS/MSで定量する。

定量限界：代謝物E（抱合体を含む） 0.01 mg/kg

代謝物F（抱合体を含む） 0.01 mg/kg

代謝物H（抱合体を含む） 0.01 mg/kg

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. 魚介類における推定残留濃度

本剤については水系を通じた魚介類への残留が想定されることから、本剤の水産動植物被害予測濃度^{注1)}及び生物濃縮係数 (BCF : Bioconcentration Factor) から、以下のとおり魚介類中の推定残留濃度を算出した。

(1) 水産動植物被害予測濃度

本剤は水田以外で使用されることから、非水田PECtier1^{注2)}を算出したところ、0.019 µg/Lとなった。

(2) 生物濃縮係数

¹⁴C標識メチルテトラプロール (低濃度区 : 0.200 µg/L、高濃度区 : 2.00 µg/L) を用いた28日間の取込期間及び14日間の排泄期間を設定したコイの魚類濃縮性試験が実施された。メチルテトラプロールの分析の結果から、BCF_{ss}^{注3)} は526 L/kg (低濃度区)、433 L/kg (高濃度区) と算出された。

(3) 推定残留濃度

(1) 及び (2) の結果から、メチルテトラプロールの水産動植物被害予測濃度 : 0.019 µg/L、BCF : 526 L/kgとし、下記のとおり推定残留濃度を算出した。

$$\text{推定残留濃度} = 0.019 \text{ µg/L} \times (526 \text{ L/kg} \times 5) = 50 \text{ µg/kg} = 0.050 \text{ mg/kg}$$

注1) 農薬取締法第4条第1項第8号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録基準設定における規定に準拠

注2) 既定の地表流出率、ドリフト率で河川中に流入するものとして算出

注3) BCF_{ss}: 定常状態における被験物質の魚体中濃度と水中濃度の比で求められたBCF

(参考) 平成19年度厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業「食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究」分担研究「魚介類への残留基準設定法」報告書

5. ADI 及び ARfD の評価

食品安全基本法 (平成15年法律第48号) 第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたメチルテトラプロールに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) ADI

無毒性量：250 mg/kg 体重/day

(動物種) ウサギ

(投与方法) 強制経口

(試験の種類) 発生毒性試験

(期間) 妊娠 6～28 日

安全係数：100

ADI：2.5 mg/kg 体重/day

(2) ARfD 設定の必要なし

メチルテトラプロールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量 (ARfD) は設定する必要がないと判断した。

6. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値は設定されていない。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

メチルテトラプロールとする。

作物残留試験において、代謝物 A、代謝物 E (抱合体を含む)、代謝物 F (抱合体を含む) 及び代謝物 H (抱合体を含む) の分析が行われているが、いずれも親化合物に比較して低い値であることから、残留の規制対象には代謝物 A、代謝物 E (抱合体を含む)、代謝物 F (抱合体を含む) 及び代謝物 H (抱合体を含む) を含めず、メチルテトラプロールのみとする。

(2) 基準値案

別紙 2 のとおりである。

(3) 暴露評価対象

メチルテトラプロールとする。

植物体内運命試験で一定量認められた代謝物はいずれも親化合物に比べて残留濃度が低いこと、親化合物と同等以上の毒性を有する可能性が低いと考えられることから、暴露評価対象物質はメチルテトラプロール (親化合物のみ) とする。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をメチルテトラプロール（親化合物のみ）としている。

（４）暴露評価

① 長期暴露評価

1日当たり摂取する農薬等の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民全体（1歳以上）	0.4
幼小児（1～6歳）	0.7
妊婦	0.2
高齢者（65歳以上）	0.5

注) 各食品の平均摂取量は、平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

<参考>

	EDI/ADI (%) ^{注)}
国民全体（1歳以上）	0.0
幼小児（1～6歳）	0.2
妊婦	0.0
高齢者（65歳以上）	0.1

注) 各食品の平均摂取量は、平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

EDI 試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

メチルテトラプロールの作物残留試験一覧表 (国内)

農作物	試験圃場数	試験条件				各化合物の残留濃度 (mg/kg) 注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数 注2)	【メチルテトラプロール/代謝物A/代謝物H/代謝物F/代謝物E】
てんさい (根部)	3	35.0%フロアブル	2000倍散布 180~200 L/10 a	3	1, 3, 7, 14, 21, 28	圃場A:0.09/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01 圃場B:*0.05/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01 (*3回, 7日) 圃場C:*0.04/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01 (*3回, 21日)
りんご (果実)	6	35.0%フロアブル	2000倍散布 429~500 L/10 a	3	1, 3, 7, 14, 21	圃場A:*1.93/0.01/<0.01/<0.01/<0.01 (*3回, 21日) 圃場B:1.96/0.03/<0.01/<0.01/<0.01 圃場C:*3.30/**0.04/<0.01/<0.01/<0.01 (*3回, 3日、**3回, 21日) 圃場D:*1.06/0.01/<0.01/<0.01/<0.01 (*3回, 3日) 圃場E:2.34/0.02/<0.01/<0.01/<0.01 圃場F:*2.35/*0.02/<0.01/<0.01/<0.01 (*3回, 3日)
りんご (可食部)	2	35.0%フロアブル	2000倍散布 429~500 L/10 a	3	1, 3, 7, 14, 21	圃場A:*1.74/0.01/<0.01/<0.01/<0.01 (*3回, 14日) 圃場B:1.71/0.03/<0.01/<0.01/<0.01
茶 (荒茶)	6	35.0%フロアブル	3000倍散布 310~378 L/10 a	2	1, 3, 7, 14, 21	圃場A:18.9/0.26/0.05/0.04/0.06 圃場B:1.19/0.05/<0.01/<0.01/<0.01 圃場C:5.14/0.10/0.01/0.01/0.03 圃場D:21.1/0.22/0.02/0.04/0.03 圃場E:8.57/0.10/0.02/0.02/0.03 圃場F:2.42/0.07/0.02/<0.01/0.01
茶 (浸出液)	6	35.0%フロアブル	3000倍散布 310~378 L/10 a	2	1, 3, 7, 14, 21	圃場A:2.03/0.18/0.02/0.04/0.05 圃場B:0.14/0.04/<0.01/<0.01/0.01 圃場C:0.78/0.06/<0.01/<0.01/0.02 圃場D:1.93/0.17/0.01/0.04/0.04 圃場E:0.90/0.06/<0.01/<0.01/0.02 圃場F:0.29/0.05/<0.01/<0.01/0.01

注1) 当該農薬の登録又は申請された適用の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験 (いわゆる最大使用条件下の作物残留試験) を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留濃度の最大値を示した。

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留濃度が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留濃度が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について () 内に記載した。

注2) 適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
てんさい	0.2		申			0.04, 0.05, 0.09
りんご	7		申			1.06~3.30 (n=6)
茶	50		申			1.19~21.1 (n=6) (荒茶)
魚介類	0.05		申			推 : 0.05

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内で農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留濃度であることを示している。

メチルテトラプロールの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた数値 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	国民全体 (1歳以上) EDI	幼児 (1~6歳) TMDI	幼児 (1~6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
てんさい	0.2	0.06	6.5	2.0	5.5	1.7	8.2	2.5	6.6	2.0
りんご	7	2.157	169.4	52.2	216.3	66.7	131.6	40.6	226.8	69.9
茶	50	1.012	330.0	6.7	50.0	1.0	185.0	3.7	470.0	9.5
魚介類	0.05	0.0155	4.7	1.4	2.0	0.6	2.7	0.8	5.7	1.8
計			510.6	62.3	273.8	69.9	327.5	47.6	709.2	83.2
ADI比 (%)			0.4	0.0	0.7	0.2	0.2	0.0	0.5	0.1

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

EDI試算法: 作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

茶については、浸出液における作物残留試験結果を用いてEDI試算をした。

「魚介類」については、摂取する魚介類を内水面(湖や河川)魚介類、海産魚介類及び遠洋魚介類に分け、それぞれ海産魚介類での推定残留濃度を内水面魚介類の1/5、遠洋魚介類での推定残留濃度を0として算出した係数(0.31)を推定残留濃度に乘じた値を用いてEDI試算した。

(参考)

これまでの経緯

平成30年11月5日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：てんさい、りんご等）並びに魚介類への基準値設定依頼
平成31年1月23日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
令和元年7月30日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
令和元年10月10日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
令和元年10月11日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

○ 穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝	埼玉県衛生研究所副所長（兼）食品微生物検査室長
井之上 浩一	学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
大山 和俊	一般財団法人残留農薬研究所化学部長
折戸 謙介	学校法人麻布獣医学園麻布大学獣医学部生理学教授
魏 民	公立大学法人大阪大阪市立大学大学院医学研究科 環境リスク評価学准教授
佐々木 一昭	国立大学法人東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清	元 一般財団法人残留農薬研究所理事
佐野 元彦	国立大学法人東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
瀧本 秀美	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部長
永山 敏廣	学校法人明治薬科大学薬学部特任教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部長
宮井 俊一	元 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
吉成 浩一	静岡県公立大学法人静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

(○：部会長)

答申（案）

メチルテトラプロール

食品名	残留基準値 ppm
てんさい	0.2
りんご	7
茶	50
魚介類	0.05